

PCT/JP 2004/00909

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

22.06.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 6 月 2 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 7 8 3 8 6
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 7 8 3 8 6]

REC'D 06 AUG 2004

WIPO PCT

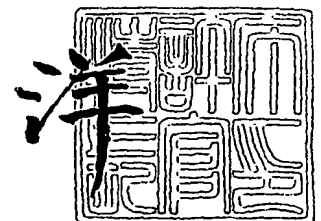
出 願 人
Applicant(s): 住友製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 2 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 133130

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61P 25/28

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

 【氏名】 大野 行弘

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

 【氏名】 石山 健夫

【特許出願人】

 【識別番号】 000183370

 【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100121588

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 五十部 穰

 【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 056546

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

 【包括委任状番号】 0205876

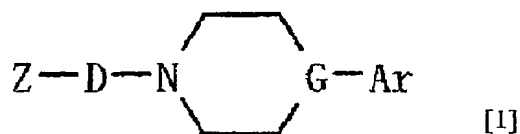
【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
 【発明の名称】 老人性痴呆症治療薬

【特許請求の範囲】

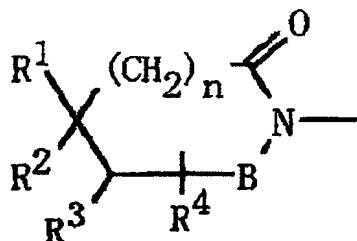
【請求項 1】 一般式 [I]

【化 1】



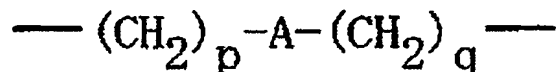
(式中、Zは式

【化 2】



(式中、Bはカルボニルまたはスルホニルを表す。R¹、R²、R³、R⁴は各々独立して水素原子あるいは低級アルキルを表す。ただし、R¹とR²あるいはR¹とR³が一緒になって炭化水素環を、またはR¹とR³が一緒になって芳香族炭化水素環を形成してもよい。当該炭化水素環は低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。nは0または1を表す。)を表す。Dは式

【化 3】



(式中、Aは低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい炭化水素環を表す。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。p、qは各々0、1または2を表す。)を表す。GはN、CHあるいはCOHを、-Arは芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオを表すか、またはGは炭素原子を、-Arはビフェニルメチリデンを表す。当該芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、

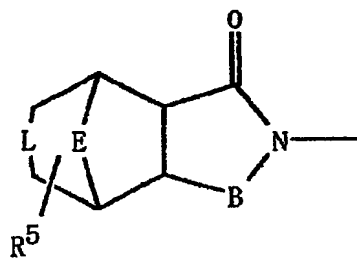
フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。} で表されるイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

【請求項2】 $-Ar$ が二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオであり、 G が N 、 CH あるいは COH であるかまたは $-Ar$ がビフェニルメチリデンであり、 G が炭素原子である（当該二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。）請求項1記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

【請求項3】 $-Ar$ がベンゼン環と縮環した芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシまたはフェニルチオ（当該ベンゼン環と縮環した芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシおよびフェニルチオは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子により置換されてもよい。）であり、 G が N 、 CH または COH である請求項1記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

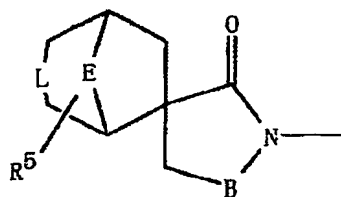
【請求項4】 Z が式

【化4】



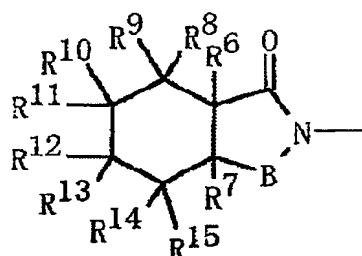
（式中、 $-L-$ は単結合または二重結合を表す。 E は低級アルキルで置換されてもよい低級アルキレンまたは酸素原子を表す。 R^5 は水素原子または低級アルキルを表す。 B は請求項1記載の意味を表す。）
式

【化5】



(式中、—L—、E、R⁵およびBは前記の意味を表す。)、式

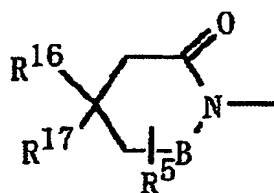
【化6】



(式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵は各々水素原子または低級アルキルを、またはR⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵で隣接するふたつが結合して二重結合を表す。Bは前記の意味を表す。)、

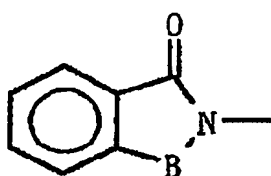
式

【化7】



(式中、R¹⁶、R¹⁷は各々独立して水素原子または低級アルキルを表すかまたはR¹⁶、R¹⁷は一緒になって飽和炭化水素環を表す。R⁵ およびBは前記の意味を表す。)、または式

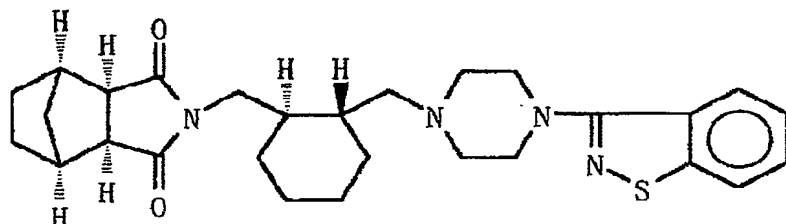
【化8】



(Bは前記の意味を表す。)である請求項1記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

【請求項5】 一般式[1]で表される化合物が式

【化9】



である請求項1記載のイミド誘導体又はその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

【請求項6】 対象疾患がアルツハイマー型痴呆症である請求項1～5いずれか記載の老人性痴呆治療剤。

【請求項7】 対象疾患が脳血管性痴呆症である請求項1～5いずれか記載の老人性痴呆治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は痴呆治療剤、より詳しくはイミド誘導体を有効成分とする痴呆治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

老人性痴呆症は、アルツハイマー型痴呆症と脳血管性痴呆症とに大別され、両者で約80%を占めるといわれている。人口の急速な高齢化に伴い、患者数は増加傾向で、日本では65歳以上の約7%が痴呆症を有すると推定され、有効な治療薬の開発が急務であると考えられる。アルツハイマー型痴呆症は、老人斑と神経原線維変化を伴い、顕著な神経細胞死による脳萎縮を病理学的特徴とする痴呆症である。家族性アルツハイマー病においては、幾つかの遺伝子変異が同定され、有力な発症機序仮説が立てられているものの、大多数の症例は孤発性であり、依然として原因不明の疾患であるといえる。従って現時点では、神経変性を抑制する

根本的治療法は存在しない。アルツハイマー型痴呆症は、記憶、見当識、注意などの認知機能障害を中核症状とし、抑うつ、攻撃行動、妄想などの精神症状・問題行動などの周辺症状を伴う。これら症状の対症療法として、唯一アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のみが臨床で用いられており、中核症状をはじめ周辺症状に対しても有効であることが報告されている。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、認知機能と関連の深いアセチルコリン神経細胞がアルツハイマー病で特に顕著に障害され、神経伝達物質アセチルコリンが減少しているのに対して、アセチルコリン分解酵素を阻害することにより神経伝達物質アセチルコリンを補充する療法である。

【0003】

一方、脳血管性痴呆症は、脳血管障害が原因として発現する痴呆症のことであり、中核症状に対する治療薬が存在しないのが現状である。しかしながら近年、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の臨床試験が実施され、これら薬剤が脳血管性痴呆症に対しても有効性を示すことが明らかとなった。従って、脳血管性痴呆症においてもアセチルコリンエステラーゼ阻害剤などアルツハイマー病と同様の機序の治療薬が有用である可能性が考えられる。(例えば、非特許文献1)

一方、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは異なる作用機序を有し、アルツハイマー型痴呆症と脳血管性痴呆症等の老人性痴呆症の治療薬として有用な薬剤は知られていない。さらに、特許文献1には優れた抗精神性作用および不安解消作用を有するイミド誘導体が報告されているが、それら誘導体が老人性痴呆症に効果があるか否かについて何ら記載されていない。

【非特許文献1】

臨床精神医学 31(10): 1189-1193 (2002))

【特許文献1】

特許第2800953号

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

老人性痴呆症の治療薬を提供する。さらに詳しくは、老人性痴呆症の中核およ

び周辺症状に有効な治療薬を提供する。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、イミド誘導体が老人性痴呆症の代表的な動物モデルにおいて、アセチルコリン受容体遮断薬による認知・記憶障害を改善する治療効果を有することを見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 [I]

【0006】

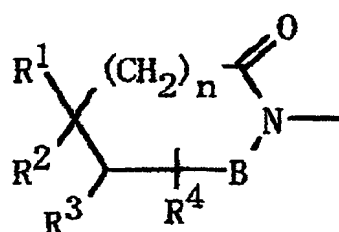
【化10】



式中、Zは式

【0007】

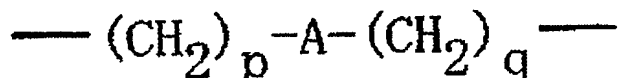
【化11】



(式中、Bはカルボニルまたはスルホニルを表す。R¹、R²、R³、R⁴は各々独立して水素原子あるいは低級アルキルを表す。ただし、R¹とR²あるいはR¹とR³が一緒になって炭化水素環を、またはR¹とR³が一緒になって芳香族炭化水素環を形成してもよい。当該炭化水素環は低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。nは0または1を表す。)を表す。Dは式

【0008】

【化 12】



(式中、Aは低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい炭化水素環を表す。当該低級アルキレンおよび炭化水素環は少なくとも1つのアルキルで置換されてもよい。p、qは各々0、1または2を表す。)を表す。GはN、CHあるいはCOHを、-Arは芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオを表すかまたはGは炭素原子を、-Arはビフェニルメチリデンを表す。当該芳香族複素環基、芳香族炭化水素基、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。)で表されるイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

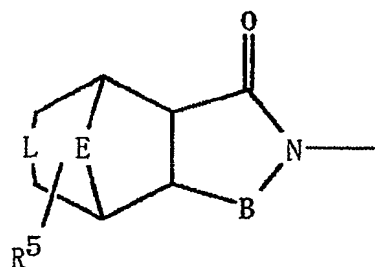
(2) -Arは二環性の芳香族複素環基を表すか、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオを表し、GはN、CHあるいはCOHを表すかまたは-Arはビフェニルメチリデンを表し、Gは炭素原子を表す(当該二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。)上記式1記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

(3) -Arはベンゼン環と縮環した芳香族複素環基を表すか、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシまたはフェニルチオ(当該ベンゼン環と縮環した芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシおよびフェニルチオは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子により置換されてもよい。)を表し、GはN、CHまたはCOHを表す上記式1記載のイミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

(4) Zが式

【0009】

【化13】

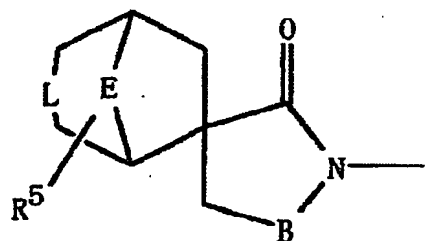


(式中、 $-L-$ は単結合または二重結合を表す。Eは低級アルキルで置換されてもよい低級アルキレンまたは酸素原子を表す。R⁵は水素原子または低級アルキルを表す。Bは請求項1記載の意味を表す。)、

式

【0010】

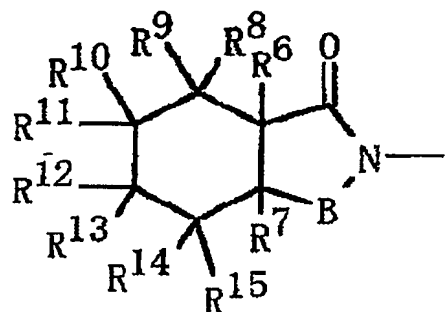
【化14】



(式中、 $-L-$ 、E、R⁵ およびBは前記の意味を表す。)、式

【0011】

【化15】

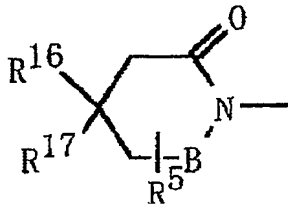


(式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵は各々水素原子または低級アルキルを、またはR⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵で隣接するふたつが結合して二重結合を表す。Bは

前記の意味を表す。)、
式

【0012】

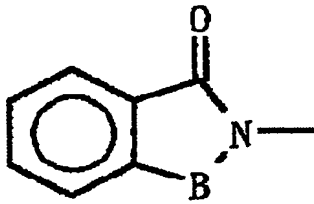
【化16】



(式中、 R^{16} 、 R^{17} は各々独立して水素原子または低級アルキルを表すかまたは
 R^{16} 、 R^{17} は一緒になって飽和炭化水素環を表す。 R^5 およびBは前記の意味
を表す。)、または式

【0013】

【化17】

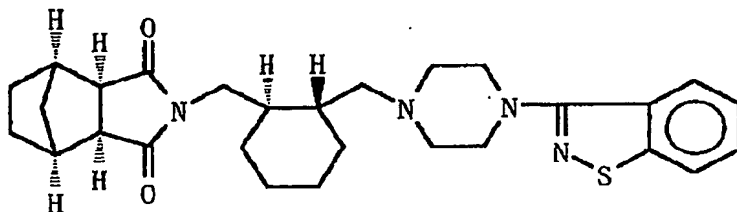


(Bは前記の意味を表す。)を表す上記式1記載のイミド誘導体またはその酸付
加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

(5) 式

【0014】

【化18】



で表されるイミド誘導体又はその酸付加塩を有効成分とする老人性痴呆治療剤。

(6) 対象疾患がアルツハイマー型痴呆症である上記式1～5で表される老人性
痴呆治療剤。

(7) 対象疾患が脳血管性痴呆症である上記式1～5で表される老人性痴呆治療剤。

【0015】

本発明の一般式(1)で表されるイミド誘導体の基について詳しく説明する。
ZおよびAに於ける低級アルキレンとしては、例えば炭素数3個以下の基が挙げられ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン等が挙げられる。
ZおよびAに於ける炭化水素環としては、例えば炭素数7個以下のシクロアルカン、シクロアルケンが挙げられる。炭素数7個以下のシクロアルカンとしては例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。炭素数7個以下のシクロアルケンとしては例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等が挙げられる。

【0016】

ZおよびAに於ける低級アルキレンあるいは酸素原子で架橋された炭化水素環としては例えば炭素数10個以下の環が挙げられ、具体的にはビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタン、ビスクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン、ビスクロ〔2. 1. 1〕ヘキサ-2-エン、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプター-2-エン、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクタン、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクター-2-エン、ビスクロ〔4. 1. 1〕オクタン、ビスクロ〔4. 1. 1〕オクター-2-エン、ビスクロ〔4. 1. 1〕オクター-3-エン、ビスクロ〔3. 2. 1〕オクタン、ビスクロ〔3. 2. 1〕オクター-2-エン、ビスクロ〔3. 2. 1〕オクター-3-エン、ビスクロ〔3. 2. 1〕オクター-6-エン、ビスクロ〔3. 2. 2〕ノナン、ビスクロ〔3. 2. 2〕ノナー-2-エン、ビスクロ〔3. 2. 2〕ノナー-3-エン、ビスクロ〔3. 2. 2〕ノナー-6-エン、2-オキサビスクロ〔1. 1. 1〕ブタン、2-オキサビスクロ〔2. 1. 1〕ペンタン、2-オキサビスクロ〔2. 1. 1〕ペンター-4-エン、7-オキサビスクロ〔2. 2. 1〕ヘキサン、7-オキサビスクロ〔2. 2. 1〕ヘキサ-2-エン、7-オキサビスクロ〔4. 1. 1〕ヘプタン、7-オキサビスクロ〔4. 1. 1〕ヘプター-2-エン、7-オキサビスクロ〔4. 1. 1〕ヘプター-3-エン、8-オキサビスクロ〔3. 2. 1〕ヘプタン、8-オキサビスクロ〔3. 2. 1〕

ヘプター 2-エン、8-オキサビシクロ〔3. 2. 1〕ヘプター 3-エン、8-オキサビシクロ〔3. 2. 1〕ヘプター 6-エン等が挙げられる。

Z に於ける芳香族炭化水素環としては例えば炭素数 10 個以下の基が挙げられ、具体的にはフェニル環、ナフチル環等が挙げられる。

【0017】

A に於ける炭化水素環の結合位置としては例えば -1, 1-, -1, 2-, -1, 3-, -1, 4-等が挙げられる。

-A_r に於ける芳香族炭化水素基としては例えば炭素数 10 個以下の基が挙げられ、具体的にはフェニル、ナフチル等が挙げられる。-A_r に於ける芳香族複素環基としては例えば単環の芳香族複素環基、二環性の芳香族複素環基が挙げられる。

【0018】

単環の芳香族複素環基としては例えば炭素数 6 個以下の、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子または硫黄原子を 1~4 個、同一あるいは相異って含む基が挙げられ、具体的にはピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フリル、イミダゾリル等が挙げられる。

二環性の芳香族複素環基としては例えば炭素数 10 個以下のヘテロ原子として窒素原子、酸素原子または硫黄原子を 1~5 個同一あるいは相異って含む基が挙げられ、具体的にはベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズフリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル等のベンゾローグ縮合環、ナフチリジニル、プテリジニル、チエノフラニル、イミダゾチオフエンーイル、イミダゾフラニル等が挙げられる。

【0019】

アルキルとしては例えば炭素数 6 個以下の基が挙げられ、好ましくは炭素数 4 個以下の低級アルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。低級アルキルとしては例えば炭素数 4 個以下の基が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル等が挙げられる。

低級アルコキシとしては例えば炭素数4個以下の基が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。

【0020】

ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。
本発明化合物〔I〕には立体異性体および（または）光学異性体が存在する。本発明においては、これらの異性体の混合物および単離された異性体を含む。

【0021】

—A_rで表される好ましい基としては、二環性の芳香族複素環基であるか、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシあるいはフェニルチオ（この際、GはN、CHあるいはCOHを表す。）またはビフェニルメチリデン（この際Gは炭素原子を表す。）（当該、二環性の芳香族複素環基、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシ、フェニルチオおよびビフェニルメチリデンは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。）が挙げられる。

—A_rで表される更に好ましい基としてはベンゾローグ縮合環、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシまたはフェニル（当該ベンゾローグ縮合環、ナフチル、ベンゾイル、フェノキシおよびフェニルチオは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。）が挙げられる。この際GはN、CHまたはCOHを表す。

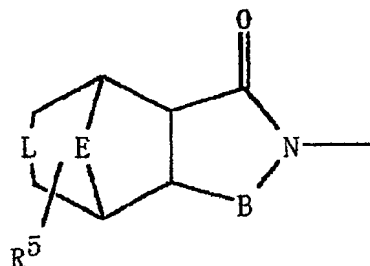
【0022】

—A_rで表される更に好ましい基としては、具体的にはベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソキノリル、ベンズフラニル、インダゾリルまたはインドリル（当該ベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソキノリル、ベンズフラニル、インダゾリルおよびインドリルは少なくとも1つの低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲン原子で置換されてもよい。）が挙げられる。この際GはN、CHまたはCOHを表す。

Zで表される好ましい基としては式

【0023】

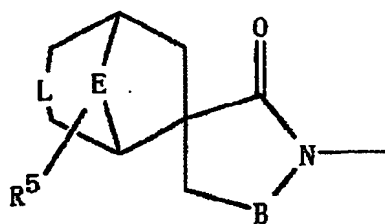
【化19】



(式中—L—は単結合または二重結合を表す。Eは低級アルキルで置換されてもよい低級アルキレンまたは酸素原子を表す。R⁵ は水素原子または低級アルキルを表す。Bはカルボニルまたはスルホニルを表す。)、式

【0024】

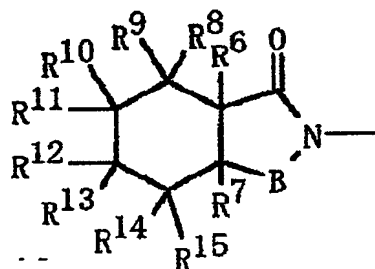
【化20】



(式中、—L—、E、R⁵ およびBは前記の意味を表す。)、式

【0025】

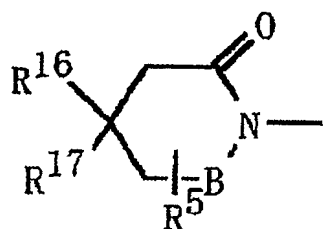
【化21】



(式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵は各々水素原子または低級アルキルをまたはR⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵で隣接するふたつが結合して二重結合を表す。Bは前記の意味を表す。)、式

【0026】

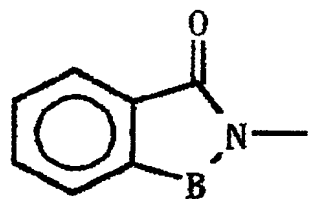
【化 2 2】



(式中、R¹⁶、R¹⁷は各々独立して水素原子または低級アルキルを表すかまたは R¹⁶、R¹⁷は一緒になって飽和炭化水素環を表す。R⁵およびBは前記の意味を表す。)、または式

【0027】

【化 2 3】



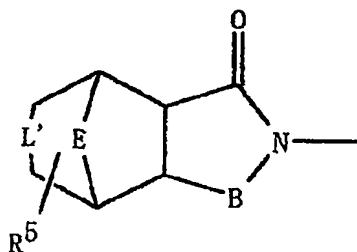
(Bは前記の意味を表す。) で表される基等が挙げられる。

ここでR¹⁶とR¹⁷が一緒になって形成する飽和炭化水素環としては、例えば炭素数7個以下のシクロアルカンが挙げられ、具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。

Zで表される更に好ましい基としては式

【0028】

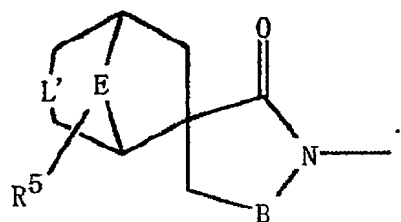
【化 2 4】



(式中—L'—は単結合を表す。Eは低級アルキルで置換されてもよい低級アルキレンまたは酸素原子を表す。R⁵は水素原子または低級アルキルを表す。Bはカルボニルまたはスルホニルを表す。)、式

【0029】

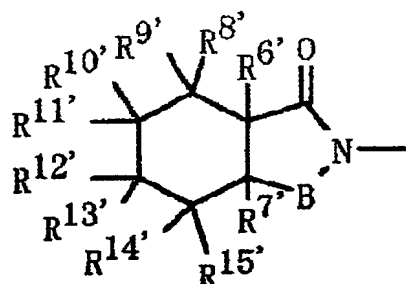
【化25】



(式中、 $-L'$ 、 E 、 R^5 および B は前記の意味を表す。)、式

【0030】

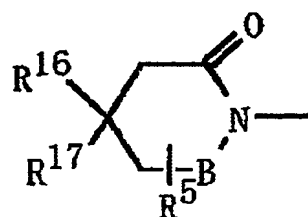
【化26】



(式中、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ 、 $R^{12'}$ 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ 、 $R^{15'}$ は各々水素原子または低級アルキルを表す。 B は前記の意味を表す。)、式

【0031】

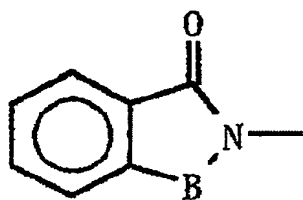
【化27】



(式中、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^5 および B は前記の意味を表す。)、または式

【0032】

【化 28】



(Bは前記の意味を表す。) で表される基が挙げられる。

【0033】

本発明におけるイミド誘導体及び酸付加塩は、例えば前期の特許文献1に記載された製法により製造することができる。

本発明におけるイミド誘導体は薬学的に許容しうる酸付加塩の型でも用いることができる。すなわち塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸等の有機酸が付加塩形成用酸としてあげられる。

【0034】

本発明の活性化合物であるイミド誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩は、個々の必要性に適応した投与量で普通の投与形態、例えば錠剤、カプセル錠、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができ、あるいはまたその溶液、乳剤、懸濁液、パッチ剤等の液剤の型にしたものを注射の型で非経口的に投与することができる。

【0035】

また、前記の適当な投与剤形は許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定化剤などに活性化合物を配合することにより製造することができる。また注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

本発明治療薬の投与量、投与回数は、投与形態あるいは治療を要する疾病の病状の程度によって異なるが、例えば、イミド誘導体を成人1日当り1-200 mgを1回または数回に分けて経口投与することができる。

【0036】

また、本発明の治療薬が奏効する疾患としては、アルツハイマー型痴呆症、脳血管性痴呆症であるが、より詳しくは、多発梗塞性痴呆、脳梗塞による痴呆、Bi

nswanger病、脳出血による痴呆、amyloid angiopathy、虚血性痴呆などを初めとする各種老人性痴呆症(レビー小体型痴呆、ダウン症候群の痴呆、ピック病の痴呆、クロイツフェルト・ヤコブ病の痴呆、ハンチントン病の痴呆、パーキンソン病の痴呆など)を挙げることが出来る。

【0037】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

【0038】

実施例 1

(方法)

7週齢のWistar系雄性ラットを使用した。薬剤として、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド(化合物A)を0.5% Methyl Cellulose (MC) にて懸濁した。健忘誘発薬として、アセチルコリン受容体遮断薬であるスコポラミン(和光純薬製198-07901)を生理食塩水(テルモ製)に溶解した。化合物A 3, 30 mg/kgとその対照薬として0.5% MCを受動回避反応課題におけるトレーニングの1時間前に経口投与し、スコポラミン 0.5 mg/kgまたはその対照薬として生理食塩水をトレーニングの30分前に皮下投与した。いずれも5 mL/kgの投与液量とした。

ラット受動的回避反応試験(one step-through passive avoidance test)においては、実験装置として明暗箱と電気刺激装置とから構成される装置(小原医科産業株式会社製、PA-2030A)を利用し、以下のように実施した。すなわち、実験初日において、薬剤及び健忘誘発薬投与後、実験装置の明箱に、背を暗箱側に向けてラット入れ、その10秒後に明暗箱の境界に設けてあるギロチンドアを開けた。ラットが習性に従って暗箱に入った時点でギロチンドアを素早く閉め、暗箱入室から3秒後に、0.5 mA、3秒間の電撃ショックを与えた。再度ギロチンドアを開け、ラットが自発的に明箱に戻ってからホームケージへ移した。ギロチンドア

を開けた直後からラットが暗箱に入室するまでの時間を移動潜時 (step-through latency) として測定した。300秒を超えても暗室へ入室しない動物については、トレーニングを終了し、トレーニング不成立として以下の試験から除外した。実験2日目、トレーニングから約24時間後にテストを行った。テスト時の操作は、電撃ショックを与えない以外はトレーニング時と同様に実施した。テスト時の移動潜時 (step-through latency) は最長300秒まで測定し、300秒を超えたものについては300秒とした。図1は受動回避反応課題を用いたスコポラミン誘発認知・記憶障害モデルにおける化合物A 3, 30 mg/kg経口投与時の作用を示したものである。aはトレーニング時のstep-through latencyを示し、bはテスト時のstep-through latencyを示す。一群15匹用い、データはmean±SEMを示した。

【0039】

(結果)

健忘誘発薬スコポラミンはトレーニング時の移動潜時には影響を与えなかった。化合物Aは、3 mg/kgにてトレーニング時の移動潜時をわずかに短縮した。テスト時において、スコポラミン投与群は、生理食塩水投与群に比べて、顕著に小さい移動潜時を示した (認知・記憶障害誘発作用)。化合物A 30 mg/kgをスコポラミンと併用した群においては、移動潜時が顕著に延長した。すなわち、スコポラミンによる認知・記憶機能障害を改善する作用が化合物[1]に認められるものと考えられた。

【0040】

【発明の効果】

本発明によって、イミド誘導体がスコポラミン誘発の認知・記憶機能障害の改善作用を有することが見出された。その結果、老人性痴呆症の治療方法、ならびにそれを用いる治療剤を提供することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

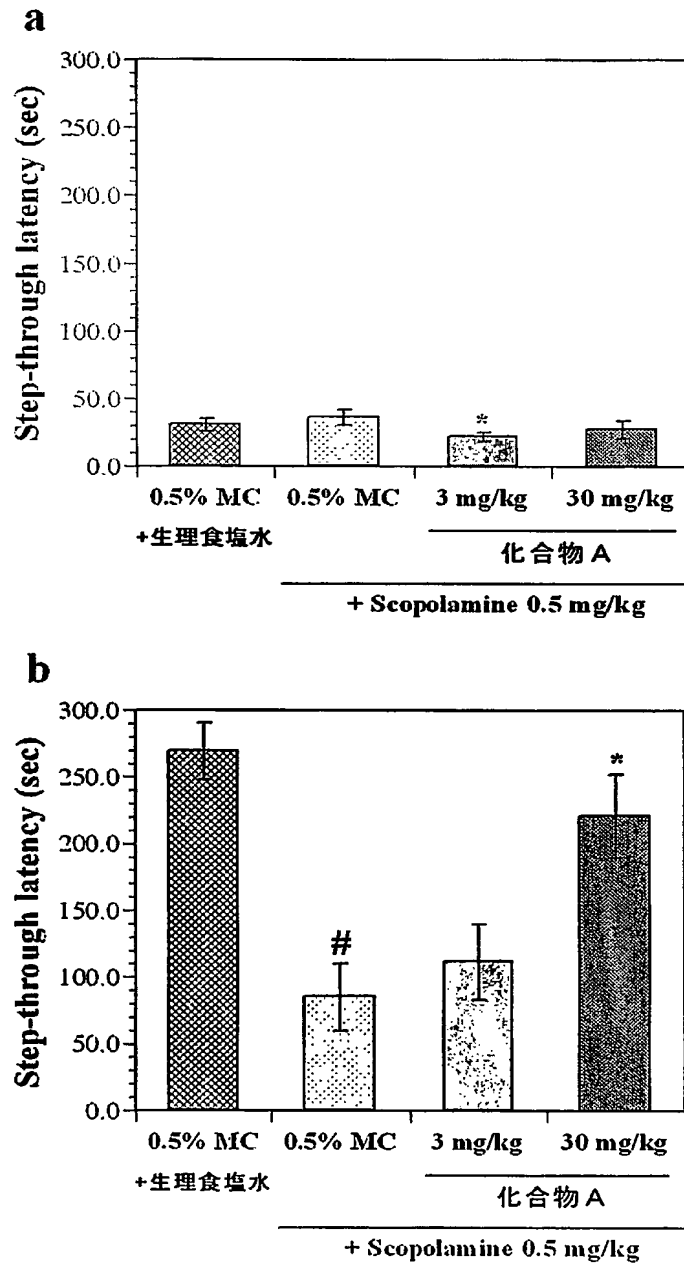
【図1】

図1は、アセチルコリン受容体遮断薬であるスコポラミンを健忘誘発薬として用いたラット受動的回避反応試験 (one step-through passive avoidance test) におけるイミド誘導体の効果を示したものである。

【書類名】

図面

【図 1】



* $P < 0.05$ vs 0.5% MC + スコポラミン 投与群 (Steel's test)

$P < 0.01$ vs 0.5% MC + 生理食塩水投与群 (Mann-Whitney test)

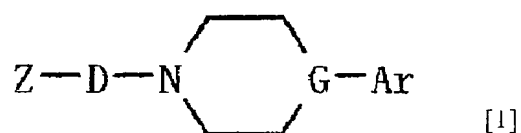
$n = 15$, mean \pm SEM

【書類名】 要約書

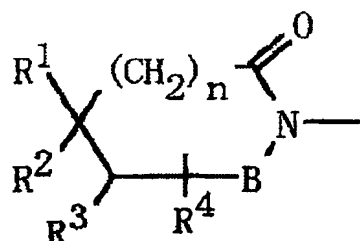
【要約】

【課題】 老人性痴呆症の治療薬を提供する。

【解決手段】 下記一般式[1]で表されるイミド誘導体を有効成分とする老人性痴呆治療剤。



式中、Zは式



Dは式、 $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q-$ 、Gは $-N-$ 、または $-CH-$ 等、Arは芳香族基、炭素異項環基等。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 7 8 3 8 6
受付番号	5 0 3 0 1 0 4 4 0 2 5
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0 0 9 3
作成日	平成 1 5 年 6 月 2 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 6月23日

次頁無

特願 2003-178386

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000183370]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

1990年 8月 9日

新規登録

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

住友製薬株式会社